

Experimentelle Untersuchungen über einen
spreading-steigernden Faktor im Vollserum
und im Kältepräzipitat von Polyarthritikern

von

WOLFGANG OBERMAYER

München 1965

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Experimentelle Untersuchungen über einen spreading-steigernden
Faktor im Vollserum und im Kältepräzipitat von
Polyarthritikern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Obermayer
aus
Traunstein

München 1965



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 3. 1965

Inhaltsverzeichnis

Problematik.....	4
Methodik.....	11
Versuchsergebnisse.....	15
Statistische Auswertung.....	34
Statistische Tabellen.....	38
Diskussion.....	59
Zusammenfassung.....	64
Literaturverzeichnis.....	65

P r o b l e m a t i k

Neueren Erkenntnissen gemäß kommt Störungen der Permeabilität eine bedeutende Rolle für die Genese rheumatischer Erkrankungen zu. Die Entstehungsweise einer Permeabilitätsläsion bzw. des perikapillären Ödems wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich diskutiert.

Untersuchungen der kapillaren Durchlässigkeit, nach der von L a n d i s (1) angegebenen Methode, ließen A r m e n t a n o (2) zu der Feststellung gelangen, daß in Fällen verringerter Kapillarresistenz zunächst Eiweiß in das Nachbargewebe austrete und erst bei stärkeren Graden eine Diapedese der Erythrozyten als Folge einer vermehrten Auflockerung der Gefäßwände zu beobachten sei.

Eine Permeabilitätsstörung durch Rheumatikerserum konnte E p p i n g e r (3) am Salamander auslösen. Aus der Läsion, die hauptsächlich im Bereich der kapillaren Durchblutung ihren Angriffspunkt habe, soll durch ungenügenden Abtransport der Endprodukte des Zellstoffwechsels und herabgesetzte Zufuhr von Blutsauerstoff eine lokale Gewebshypoxämie resultieren. Die gestörte Permeabilität führt zur Bildung des perikapillären Ödems, welches den Sauerstoffaustausch zwischen Kapillaren und Gewebe noch zusätzlich erschwert.

L e o n h a r t s b e r g e r (4) betrachtet die histologischen und anatomischen Befunde der rheumatischen Prozesse ebenfalls als Ergebnisse einer über lange Zeit wirksam gewesenen Hypoxämie. Darüber hinaus macht er auf Zusammenhänge zwischen sympathischer Reaktionslage und Störungen der Permeabilität aufmerksam.

Forschungsergebnissen der letzten Jahre zufolge kommt dem Hyaluronsäure- Hyaluronidase- System eine allem Anschein nach sehr große Bedeutung für die Gewährleistung einer normalen Gefäßpermeabilität zu. Das Einwirken der Hyaluronidase

oder auch das Gleichgewicht zwischen Hyaluronidase und Hemmstoffen derselben lenkt den Viskositätsgrad der Zwischenzellsubstanz und somit auch den Permeabilitätsgrad der Kapillaren. Eine größere Wirksamkeit der Hyaluronidase bedeutet einen vermehrten Abbau der Hyaluronsäure, und durch die daraus folgende vermehrte Gewebsauflockerung kann die Permeabilität eine Steigerung ins Pathologische erfahren.

M e y e r und P a l m e r (5) wiesen nach, daß durch hydrolytische Spaltung der Hyaluronsäure die Diffusion in die vom Rheumatismus vorzüglich befallenen mesenchymalen Gewebe erhöht wird, wie beispielsweise Synovia und Gelenke dies zeigen. Gestützt auf diese Befunde, hält J a h n k e (6) die Hyaluronsäure für die wichtigste Substanz des Mesenchyms.

Bereits G u e r r a und B e n s l e y (7) bezeichneten das rheumatische Fieber als eine Erkrankung des Mesenchyms, die weniger durch die "Giftkraft" des ätiologischen Organismus, als vielmehr durch den Angriffspunkt gekennzeichnet ist. Eine ähnliche Ansicht erhellt aus den Arbeiten K l i n g e 's (8), der die systematischen Veränderungen der Bindegewebszwischen substanz als pathologisch-anatomischen Ausdruck des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Arthritis erkannte. Er führte die Bindegewebsschädigungen auf eine überempfindliche Reaktionslage zurück.

Gewisse augenfällige Parallelen zwischen chronischer Polyarthrit is und Kapillarfragilität konnten S c h m i d t und Mitarbeiter (9) an Hand von klinischen Untersuchungen herauskristallisieren. Eine schubartige Verschlechterung ging bei der Mehrzahl der beobachteten Patienten einher mit Kapillarfragilität, die sich bei Besserung des Krankheitsbildes ebenfalls bis zu normaler Kapillarresistenz zurückbildete.

Eine Permeabilitätsänderung, ausgelöst durch eine gesteigerte Hyaluronidase-Aktivität, zeigte sich jedoch nicht nur im Bereich des rheumatischen Formenkreises, sondern konnte auch

bei verschiedenen exsudativen und allergischen Hautprozessen nachgewiesen werden. Bei den genannten Erkrankungen wurden zusätzlich Mastzellen vermehrt gefunden, die in ihrer Eigenschaft als Heparin- und außerdem auch Hyaluronsäure- Bildner geeignet erscheinen, eine Selbsthilfe des Organismus gegen die gesteigerte Permeabilität darzustellen.(10,11)

Eine weitere Forschungsrichtung befaßt sich eingehender mit der Klärung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems im rheumatischen Geschehen. Vielfach macht man eine gesteigerte Hyaluronidase-Aktivität für die gestörte Permeabilität verantwortlich, andere fanden das Heparin (12), als Inhibitor der Hyaluronidase vermindert, oder die Heparintoleranz erhöht. Außerdem treten bei rheumatischen Erkrankungen nach D o r f m a n (13), G o o d und G l i c k (14) eine Reihe unspezifischer Inhibitoren der Hyaluronidase auf, in welchen S t e p a n t s c h i t z (15) einen Ausdruck der verstärkten Aktivität der Hyaluronidase erblickt. T e r b r ü g g e n (16) sieht in den gefundenen Hemmstoffen ein relativ frustantes Bemühen des Organismus, das gestörte Gleichgewicht zwischen Substrat und Ferment wiederherzustellen, weil die Inhibitoren zwar kompensatorisch vermehrt auftreten, aber der raschen Regeneration der Hyaluronidase keinen Einhalt zu gebieten vermögen. Erhöht gefundene Werte von Glukuronsäure und Glukosamin als Spaltprodukte der Hyaluronsäure, mögen als Be- weise einer Hyaluronidase- Aktivitätssteigerung gelten.(17,18,19)

Offenbar vermag der β -hämolytische Streptokokkus, welcher nach G o o d und G l i c k (14) als Aktivator des rheumatischen Fiebers fungiert, Hyaluronidase zu produzieren, die gebunden an den Erreger, oder frei von ihm die typischen rheumatischen Gewebsveränderungen entstehen lassen soll(20). Denn Bestimmungen des Antihyaluronidase- Titors ließen mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit erhöhte Werte für die Streptokokken- Infektionen erkennen, die erfahrungsgemäß dem Rheumatismus vorangehen.

Gegen eine Überbewertung der Hyaluronidase, als einzig patho-

gene Substanz für das rheumaspezifische Gewebsgeschehen, spricht die von T e r b r ü g g e n (16) im Experiment gefundene Tatsache, daß eine lokale Applikation von Hyaluronidase lediglich eine geringfügige Entzündung, jedoch keine Sensationen vom arthritischen Typ erkennen läßt. Andererseits spielt nach Ansicht des Autors die Hyaluronidase eine entscheidende Rolle, sei es im Frühstadium des Rheumatismus, oder bei den späteren deformativen Prozessen an Gelenk- und Stützgewebe, weil bereits vor Ausbruch des rheumatischen Fiebers erhöhte Hyaluronidase- Inhibitorwerte registrierbar seien.

In einer "Kritik der Hyaluronidasetheorien bei Rheumatischen Erkrankungen" publizierte R ö s s i n g (21) zwei voneinander abweichende Vorstellungen. Dementsprechend ist im Rheumatismus einmal eine erhöhte Hyaluronidase- Aktivität wirksam, zum andern wird lokal vermehrt gefundenen, niederpolymerisierten Mukopolysacchariden größeres Gewicht beigelegt.

Die erstgenannte Theorie wird durch folgende Punkte gestützt:

1. Im Gefolge akuter Arthritiden können sowohl gegen die Hyaluronidase der β -hämolytischen Streptokokken spezialisierte Hemmstoffe, als auch unspezifische Inhibitoren der Hyaluronidase sichergestellt werden. Derartige Befunde lassen an eine sinnvolle Abwehr des Organismus im Rahmen der Immunisierungsvorgänge denken, gerichtet gegen das pathologisch vermehrt angetroffene Agens Hyaluronidase (21, 20, 13).
2. Als Folge intradermaler oder synovialer Applikation von Hyaluronidase werden histologisch die Bilder einer Entzündung beobachtet (21).
3. Mit Hilfe des Spreading- Tests konnte bei Rheumakranken eine merkliche Diffusionssteigerung ermittelt werden (21).
4. Im Serum von Rheumatikern konnte nach Zusatz von konstanten Hyaluronsäuremengen elektrophoretisch ein Anstieg der Hyaluronidase- Aktivität nachgewiesen werden (22, 23).

R ö s s i n g (21) macht für die Erhöhung der Inhibitoren, die gekoppelt mit rheumatischen Erkrankungen gefunden wurden, die Einschränkung, daß auch andere Infekte und Ent-

zündungen (14,24), wie Anginen, Diphtherie, Tuberkulose, während des akuten Stadiums eine Vermehrung der Hyaluronidase-Hemmstoffe erkennen lassen.

C a p r i o (25) konnte sogar zeigen, daß manchmal bei akuten rheumatischen Krankheitsfällen keine spezifischen Anti-Hyaluronidasen feststellbar waren.

Eine nachweislich vehementere Wirksamkeit der Hyaluronidase bzw. das vermehrte Auftreten ihrer Antagonisten hat demnach nicht unbedingt einen rheumapathogenetischen Effekt zu Folge, zumal R ö s s i n g (21) durch lokal injizierte Hyaluronidase bei den verschiedenen rheumatischen Gelenksprozessen erhebliche Besserung, teils sogar völlige Beschwerdefreiheit erreichen konnte.

Für dieses seltsame Verhalten der Hyaluronidase, das R ö s s i n g (21) nicht zu erklären vermochte, zog S t e p a n t s c h i t z (15) die Möglichkeit in Betracht, daß infolge der zugesetzten Hyaluronidasemenge eine zusätzliche Gewebsauflockerung im Sinne einer weiteren Permeabilitätssteigerung provoziert würde, die gewissermaßen durch Entquellung den Abtransport der Flüssigkeit aus den Ödemen bewerkstellige.

Nach R a g a n (26) geht mit peripheren Ödemen auch eine Viskositätsherabsetzung der Hyaluronidase-haltigen Gelenksflüssigkeit einher, wofür eine vergrößerte Wirksamkeit der Gewebshyaluronidase durchaus in Frage kommen könnte. Er weist jedoch darauf hin, daß genaue Bestimmungen der Hyaluronidase-Aktivität mit den derzeitigen Untersuchungsmethoden nicht möglich sind, daß außerdem noch kein Gewebsextrakt mit konstanter Zusammensetzung herzustellen ist, den man mit dem Serum vergleichen müßte, um aus den Befunden sichere Schlüsse ziehen zu können.

Falls die Annahme ihre Richtigkeit hat, daß durch eine gesteigerte Hyaluronidase-Aktivität im perikapillären Ödem vermehrt Wasser gebunden wird, so folgerten van R e y und F i n c k h (28), daß einem erhöhten Hyaluronidase-Gewebsspiegel ein verminderter Serumspegel entsprechen müßte. Eine Erklärung dieses Phänomens könnte in einem Abfließen

des Fermentes vom Blut ins Gewebe, bzw. in einer Blockierung des Fermenttransportes aus den Geweben, bzw. in einem kompensatorisch vermehrten Seruminhibitor zu suchen sein.

Eine Bestimmung der mukolytischen Aktivität von Rheumatikern führten van R e y und F i n c k h (28) mit einer von G i b i a n (29) angegebenen Methode durch, die auf einer Messung des Viskositätsabfalles nach mehrstündiger Einwirkung des Substrat-Fermentgemisches beruht. Aus dem Befund war eine beachtliche Erniedrigung der Werte bei akuten rheumatischen Prozessen ersichtlich, wogegen die Werte der chronisch rheumatischen Fälle, trotz klinisch gesicherter Symptomatik innerhalb der Norm erschienen.

Gleichermaßen fanden R a g a n und M e y e r (26) eine erhebliche Herabsetzung der mukolytischen Aktivität, die eine gesetzmäßige Beziehung zum klinischen Bild zu haben scheint, in Fällen fieberhafter und nichtentzündlicher Prozesse, -nicht beim chronischen Rheumatismus-, was im Widerspruch zu den Ansichten von B ü c h n e r und S c h ö n e (27) steht.

Da bereits von anderer Seite (14,24) bei akuten Infekten, sowie akutem Rheumatismus deutlich vermehrte Hyaluronidase-hemmstoffe im Serum nachgewiesen wurden, während rekonvalleszente Patienten verglichen mit Gesunden oftmals unter der Norm liegende Inhibitor- Werte zeigten, könnte man auch für diese Befunde die Hyaluronidase-Hemmung als Erklärung annehmen.

Aus den vielfältigen Forschungsbefunden läßt sich weder ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer Permeabilitätsläsion und dem Hyaluronsäure-Hyaluronidasesystem erstellen, noch lassen die Ausführungen Schlüsse über die Pathogenese, einerseits der akuten, andererseits der chronischen Form des Rheumatismus zu, weil beweiskräftige Ergebnisse - vielleicht wegen zu ungenauer Untersuchungsmethoden - bislang noch nicht vorliegen. Es gelang noch nicht, eine Hyaluronidase-Aktivitätssteigerung durch einen genauen Nachweis zu sichern. Ein Teil

der Autoren (30) lehnt die Bedeutung der Hyaluronsäure-Hyaluronidase für das rheumatische Geschehen ab, aber auch die anderen genannten Publikationen entbehren mehr oder weniger der Übereinstimmung und müssen somit vorläufig einen hypothetischen Charakter beibehalten.

In der anschließenden Versuchsanordnung soll untersucht werden, inwieweit die Permeabilität durch Rheumatikerserum mit positivem Rheumafaktor, speziell aber durch dessen Kältepräzipitat und den Überstand des Präzipitates beeinflusst wird.

Es wurde eine von M a t h i e s und Mitarbeitern (31) mehrfach erprobte Methode gewählt, die unabhängig vom Patienten, im Spreading - getestet an männlichen Albinoratten - die Diffusion der Seren zu registrieren erlaubte. Die Rheumatikerseren bzw. die gewonnenen Präzipitate wurden jeweils einmal mit Farbstoff, einmal mit Farbstoff-Hyaluronidase versetzt und entsprechend präparierten Seren Gesunder gegenübergestellt.

Der Rheumafaktor (RF) - in der amerikanischen Literatur "Rheumatoid-Arthritis-Serumfaktor (RAS-Faktor) - wurde erstmals von S i n g e r und P l o t z (32) mit Hilfe von Agglutinationsreaktionen dargestellt. Es handelt sich um ein makromolekulares Gammaglobulin, das als weitgehend rheumaspezifisch gesichert werden konnte.

Für die Rheuma-Serumdiagnostik hat die Nachweisreaktion zunehmend Eingang in die Klinik gefunden, obwohl nach M ü l l e r - E b e r h a r d (33) der RF nicht rheumatismusspezifisch sein soll. Dagegen konnten allerdings in mehr als 90 % der untersuchten Fälle von chronischer Polyarthritits positive RF-Reaktionen demonstriert werden (34).

K r o t h (35) konnte zeigen, daß rheumafaktor-positives Serum im Spreadingtest eine gesteigerte Permeabilität zu bewirken vermochte. Im Anschluß an diese Versuche soll in einer neuen Untersuchungsreihe geprüft werden, ob das permeabilitätsaktive Agens an das Kältepräzipitat oder dessen Überstand gebunden ist.

M e t h o d i k

Im Spreading-Test wurde die Diffusionsgeschwindigkeit für die im Folgenden aufgeführten Substanzen bestimmt:

1. Physiologische Kochsalzlösung.

An Hand der hierfür gefundenen Werte konnte der Größenzuwachs der anderen untersuchten Stoffe gemessen werden.

2. Rheumafaktorpositives (RF+) Serum von sechs rheumakranken Personen (SRF+).

3. Um weitere Gegenüberstellungen zu ermöglichen, suchten wir in einem parallel laufenden Verfahren die Werte eines gepoolten Normalserums (nS) zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde fünf Personen, die zu dem betreffenden Zeitpunkt als gesund galten, Blut für die Herstellung eines Mischserums entnommen. Zur Gewinnung von SRF+ und nS wurde das Nativblut 10 Minuten lang bei 3000 U/min zentrifugiert, sodann eine Trennung von den festen Blutbestandteilen vorgenommen.

4. Das Kältepräzipitat.

Es wurde modifiziert nach den Angaben von S v a r t z und S c h l o s m a n n (36) bereitet. Hierzu wurde 1 Vol. Serum mit 14 Volumina aqua destillata von 4 Grad Celsius versetzt und 48 Stunden im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius gehalten. Nach dieser Zeit erschien der größte Teil des Präzipitates bereits als Bodensatz, der restliche Teil imponierte als feinflockige Trübung. Durch 1/2 stündiges Zentrifugieren bei 4000 U/min konnte auch diese Trübung gefällt werden. Das Präzipitat wurde in 1 Vol. (Ausgangsvolumen) physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

5. Der Überstand wurde nach Abgießen vom Präzipitat für die Untersuchungen bereitgehalten.

Eine genaue Auswertung der gewählten Versuchsanordnung ver-

langte die Beimengung eines Farbstoffes. Wir verwendeten in unserem Testverfahren eine 1,2 % Evans-Blue Lösung, die den einzelnen Substraten in konstanter Menge zugesetzt wurde. Außerdem wurden alle Untersuchungen einmal ohne, einmal mit Hyaluronidase vorgenommen, wobei auf einen ml Farbstofflösung 15 Einheiten Hyaluronidase gegeben wurden.

Für die Ermittlung des Spreadings der einzelnen Substanzen wählten wir eine - bereits an anderer Stelle erwähnte - Methode, nach welcher M a t h i e s und Mitarbeiter (31) schon mehrfach experimentell gearbeitet haben.

Männliche weiße Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 220 Gramm wurden durch subkutane Evipan-Injektion in den Rücken narkotisiert. Die schlafenden Tiere wurden mit kleinen Gummilaschen auf maßgerechten Brettchen an den vier Extremitäten so aufgespannt, daß die für den Test bestimmte Bauchseite die gut zugängliche Aufsicht bot. Hierauf wurde mit dem Präparat "Pilca" sauberlich zwischen Rippenbogen und den Leistenbeugen die Behaarung entfernt. Mit zwanziger-Kanülen wurden jedem der Tiere links und rechts zur Kranio-Kaudal-Achse intradermal je drei Quaddeln gesetzt, die links mit den Ziffern 1, 3, 5 und rechts 2, 4, 6 bezeichnet wurden.

Mit sechs gekennzeichneten Tuberkulinspritzen wurden die für einen Durchgang bereiteten Substanzen - die Seren bzw. die Präzipitate bzw. der Überstand und physiologische Kochsalzlösung - zusammen mit einem konstanten Anteil Farbstoff auf die sechs Lokalisationspunkte einer Ratte geimpft. (0,1 ml) Um eine Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit von Seiten der Lokalisationsstellen der Quaddeln ausschließen zu können, wurde die Reihenfolge der einzelnen Injektionen durch das "Lateinische Quadrat" festgelegt. Demgemäß waren für sechs verschiedene Substanzen sechs Versuchstiere notwendig, damit jeder der Stoffe jeweils an anderer Stelle appliziert werden konnte. Anhand eines Beispiels sei das Verfahren dargestellt:

In den Tuberkulinspritzen wurden folgende Substanzen bereitgestellt:

Farbstoff + physiologische Kochsalzlösung	(F+NaCl)
Farbstoff + Hyaluronidase + NaCl	(FH+NaCl)
Farbstoff + Normalserum	(F+nS)
Farbstoff + Hyaluronidase + Normalserum	(FH+nS)
Farbstoff + Rheumatikerserum	(F+SRF+)
Farbstoff + Hyaluronidase + Rheumatikerserum	(FH+SRF+)

Entsprechend gilt in den anderen Versuchsserien
für Kältepräzipitat K : KnS bzw. KSRF+
für Überstand Ü : ÜnS bzw. ÜSRF+

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+NaCl	FH+SRF+	FS+RF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS	F+nS
3	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS
4	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+
5	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+
6	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl

LP = die Lokalisationspunkte der Quaddeln

R = eine Ratte

Nach zehn Minuten wurden die Konturen der Quaddeln durch punktweise Markierung mit einem Tintenstift abgegrenzt. Am Ende eines Durchganges übertrugen wir mit Hilfe eines Gravierstiftes die Umrisse der Quaddeln auf sechs Zelluloidfolien, auf welchen ausserdem die Nummer des Patienten, des jeweiligen Durchganges und der einzelnen Ratte vermerkt wurden.

Die Ausdehnung jeder fixierten Quaddel maßen wir mit einem Mikroplanimeter.

Besondere Aufmerksamkeit schenken wir bei den durchgeführten Versuchen:

1. der Konstanz von Zeiteinheit und Substanzzusammensetzung bei allen Durchgängen
2. der Narkosetechnik. Wir verzichteten auf die sonst übliche Äthernarkose, da wir in Vorversuchen bei zahlreichen Tieren eine Unverträglichkeit feststellten.
3. Einen guten Zustand des Instrumentariums, vor allem der Schärfe der Kanülen und der Reinhaltung der Spritzen.
4. Einer exakten Markierung, Übertragung und Messung der Quaddeln. Die planimetrische Größenbestimmung wurde wenigstens zweimall durchgeführt und aus mehreren Ergebnissen ein Mittelwert gebildet.

Übersicht der Versuchsserien:

Serie 1

Farbstoff + physiologische Kochsalzlösung	(F+NaCl)
Farbstoff + Hyaluronidase + NaCl	(FH+NaCl)
Farbstoff + Normalserum	(F+nS)
Farbstoff + Hyaluronidase + Normalserum	(FH+nS)
Farbstoff + Rheumatikerserum	(F+SRF+)
Farbstoff + Hyaluronidase + Rheumatikerserum	(FH+SRF+)

Serie 2

Farbstoff + physiologische Kochsalzlösung	(F+NaCl)
Farbstoff + Hyaluronidase + NaCl	(FH+NaCl)
Farbstoff + Kältepräzipitat des Normalserums	(F+KnS)
Farbstoff + Hyaluronidase + Kältepräzipitat des Normalserums	(FH+KnS)
Farbstoff + Kältepräzipitat des Rheumatikerserums	(F+KSRF+)
Farbstoff + Hyaluronidase + Kältepräzipitat des Rheumatikerserums	(FH+KSRF+)

Serie 3

Farbstoff + physiologische Kochsalzlösung	(F+NaCl)
Farbstoff + Hyaluronidase + NaCl	(FH+NaCl)
Farbstoff + Überstand des Normalserums	(F+ÜnS)
Farbstoff + Hyaluronidase + Überstand des Normalserums	(FH+ÜnS)
Farbstoff + Überstand des Rheumatikerserums	(F+ÜSRF+)
Farbstoff + Hyaluronidase + Überstand des Rheumatikerserums	(FH+ÜSRF+)

V e r s u c h s e r g e b n i s s e

Patient I : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	RV	R VI
1	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF++	F+SRF+	FH+nS	F+nS
3	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS
4	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+	F+SRF+
5	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+SRF+
6	FH+SRF+	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl

LP = Lokalisationspunkt, R= Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	100	151	82	109	90	104	106
FH+NaCl	140	155	115	115	160	145	138
F+nS	165	129	146	140	144	148	145
FH+nS	292	200	264	252	260	300	261
F+SRF+	114	128	163	152	112	120	132
FH+SRF+	198	263	257	270	259	177	237

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 39	FH+NaCl	) 123	F+nS	) -13
F+nS		FH+nS		F+SRF+	
F+NaCl	) 26	FH+NaCl	) 99	FH+nS	) -24
F+SRF+		FH+SRF+		FH+SRF+	

Patient I : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KnS	F+KSRF+	F+NaCl
2	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl+	F+KnS	F+KSRF+
3	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KnS
4	F+KnS	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl
5	FH+NaCl	F+KnS	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+
6	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KnS	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	105	138	115	141	109	125	: 122
FH+NaCl	149	150	185	182	160	155	: 164
F+KnS	105	147	114	154	120	120	: 127
FH+KnS	185	246	280	256	205	182	: 226
F+KSRF+	120	145	135	150	135	128	: 136
FH+KSRF+	205	241	213	240	193	243	: 223

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 5	FH+NaCl	) 62	F+KnS	) 9
F+KnS		FH+KnS		F+KSRF+	
F+NaCl	) 14	FH+NaCl	) 59	FH+KnS	) -3
F+KSRF+		FH+KSRF+		FH+KSRF+	

Patient I : Serie 3

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+ÜSRF+	FH+ÜnS	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜnS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+ÜSRF+	FH+ÜnS	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜnS
3	F+ÜnS	FH+NaCl	F+ÜSRF+	FH+ÜnS	FH+ÜSRF+	F+NaCl
4	F+NaCl	F+ÜnS	FH+NaCl	F+ÜSRF+	FH+ÜnS	FH+ÜSRF+
5	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜnS	FH+NaCl	F+ÜSRF+	FH+ÜnS
6	FH+ÜnS	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜnS	FH+NaCl	F+ÜSRF+

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte , Ü = Überstand des Kälte-
präzipitates

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	130	119	130	129	123	127	: 126
FH+NaCl	184	165	180	181	135	195	: 173
F+ÜnS	142	155	145	143	156	142	: 147
FH+ÜnS	196	232	248	232	240	266	: 236
F+ÜSRF+	125	124	150	140	137	110	: 131
FH+ÜSRF+	178	182	259	228	212	260	: 220

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 21	FH+NaCl	) 63	F+ÜnS	) -16
F+ÜnS		FH+ÜnS		F+ÜSRF+	
F+NaCl	) 5	FH+NaCl	) 47	FH+ÜnS	) -16
F+ÜSRF+		FH+ÜSRF+		FH+ÜSRF+	

Patient II : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl
2	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+
3	FH+SRF+	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	F+nS	FH+NaCl
4	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	F+nS
5	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS
6	FH+nS	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	F+SRF+

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	107	110	120	114	107	115	: 112
FH+NaCl	144	168	170	167	159	165	: 162
F+nS	137	132	160	141	157	150	: 146
FH+nS	260	266	268	272	243	286	: 266
F+SRF+	143	137	142	120	140	144	: 138
FH+SRF+	276	245	325	310	273	305	: 289

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 34	FH+NaCl	) 104	F+nS	) -8
F+nS		FH+nS		F+SRF+	
F+NaCl	) 26	FH+NaCl	) 127	FH+nS	) 23
F+SRF+		FH+SRF+		FH+SRF+	

Patient II : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KSRF+	F+KnS
3	F+KnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KSRF+
4	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS
5	FH+KnS	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+
6	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	F+NaCl

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte , K = Kältepräzipitat

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	123	123	130	118	112	113	: 120
FH+NaCl	189	190	180	177	178	177	: 182
F+KnS	133	150	131	130	148	135	: 138
FH+KnS	207	221	223	245	245	231	: 229
F+KSRF+	150	132	135	140	142	143	: 140
FH+KSRF+	230	240	230	253	252	239	: 241

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) 18	FH+NaCl) 47	F+KnS) 2
F+KnS	FH+KnS	F+KSRF+
F+NaCl) 20	FH+NaCl) 59	FH+KnS) 12
F+KSRF+	FH+KSRF+	FH+KSRF+

Patient II : Serie 3

LP	RI	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+NaCl	FH+ÜnS	F+ÜSRF+	F+NaCl
2	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+NaCl	FH+ÜnS	F+ÜSRF+
3	F+ÜSRF+	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+NaCl	FH+ÜnS
4	FH+ÜnS	F+ÜSRF+	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+NaCl
5	FH+NaCl	FH+ÜnS	F+ÜSRF+	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜnS
6	F+ÜnS	FH+NaCl	FH+ÜnS	F+ÜSRF+	F+NaCl	FH+ÜSRF+

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	127	117	125	120	118	123	: 122
FH+NaCl	201	159	198	187	203	182	: 188
F+ÜnS	137	138	140	139	122	136	: 135
FH+ÜnS	189	211	206	197	209	230	: 207
F+ÜSRF+	150	155	136	123	136	148	: 141
FH+ÜSRF+	264	261	259	231	245	232	: 249

MW = Mittelwerte

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) 13	FH+NaCl) 19	F+ÜnS) 6
F+ÜnS) 19	FH+ÜnS) 61	F+ÜSRF+) 42
FH+NaCl) 19	FH+ÜSRF+) 61	

Patient III : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	FH+SRF+
2	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS
3	FH+nS	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl	F+SRF+
4	F+SRF+	FH+nS	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	F+NaCl
5	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl
6	FH+NaCl	F+NaCl	F+SRF+	FH+nS	FH+SRF+	F+nS

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	105	116	110	105	107	123	: 111
FH+NaCl	192	192	177	172	196	220	: 192
F+nS	150	138	127	125	129	140	: 135
FH+nS	255	256	230	231	238	298	: 251
F+SRF+	155	142	135	132	135	165	: 144
FH+SRF+	239	265	250	257	269	330	: 268

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) 24	FH+NaCl) 59	F+nS) 9
F+nS) 33	FH+nS) 76	F+SRF+) 17

Patient III : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl
2	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl
3	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KnS	F+KSRF+
4	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS	F+KnS
5	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+	FH+KnS
6	FH+KnS	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KSRF+

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	157	135	137	145	137	141	: 142
FH+NaCl	202	180	192	205	209	197	: 198
F+KnS	135	137	145	140	144	132	: 139
FH+KnS	221	235	240	269	237	248	: 242
F+KSRF+	133	129	139	147	129	120	: 133
FH+KSRF+	257	225	260	280	282	279	: 264

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) -3	FH+NaCl) 44	F+KnS) -6
F+KnS	FH+KnS	F+KSRF+
F+NaCl) -9	FH+NaCl) 66	FH+KnS) 22
F+KSRF+	FH+KSRF+	FH+KSRF+

Patient III : Serie 3

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+Üns	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜSRF+	FH+NaCl	FH+Üns
2	FH+Üns	F+Üns	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜSRF+	FH+NaCl
3	FH+NaCl	FH+Üns	F+Üns	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜSRF+
4	F+ÜSRF+	FH+NaCl	FH+Üns	F+Üns	FH+ÜSRF+	F+NaCl
5	F+NaCl	F+ÜSRF+	FH+NaCl	FH+Üns	F+Üns	FH+ÜSRF+
6	FH+ÜSRF+	F+NaCl	F+ÜSRF+	FH+NaCl	FH+Üns	F+Üns

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	147	110	125	119	120	127	: 125
FH+NaCl	204	218	209	183	187	185	: 198
F+Üns	131	129	149	127	118	111	: 128
FH+Üns	200	255	248	218	215	215	: 225
F+ÜSRF+	129	123	124	126	129	131	: 127
FH+ÜSRF+	179	227	229	218	213	220	: 214

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 3	FH+NaCl	) 27	F+Üns	) -1
F+Üns		FH+Üns		F+ÜSRF+	
F+NaCl	) 2	FH+NaCl	) 16	FH+Üns	) -11
F+ÜSRF+		FH+ÜSRF+		FH+ÜSRF+	

Patient IV : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+NaCl
2	F+NaCl	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+nS	F+SRF+
3	F+SRF+	F+NaCl	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+nS
4	FH+nS	F+SRF+	F+NaCl	FH+SRF+	F+nS	FH+NaCl
5	FH+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+NaCl	FH+SRF+	F+nS
6	F+nS	FH+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+NaCl	FH+SRF+

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	125	115	110	125	102	120	: 116
FH+NaCl	200	181	191	195	190	189	: 191
F+nS	123	125	125	145	132	128	: 130
FH+nS	237	243	240	280	233	240	: 246
F+SRF+	147	137	142	130	142	138	: 139
FH+SRF+	286	245	261	243	220	245	: 250

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) 14	FH+NaCl) 55	F+nS) 9
F+nS) 14	FH+nS) 55	F+SRF+) 9
F+NaCl) 23	FH+NaCl) 59	FH+nS) 4
F+SRF+) 23	FH+SRF+) 59	FH+SRF+) 4

Patient IV : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	F+KnS	F+KSRF+
2	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	F+KnS
3	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+
4	FH+KSRF+	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	FH+KnS
5	FH+KnS	FH+KSRF+	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl	F+NaCl
6	F+NaCl	FH+KnS	FH+KSRF+	F+KnS	F+KSRF+	FH+NaCl

LP = Lokalisationspunkt ; R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	129	147	127	122	109	119	: 126
FH+NaCl	215	227	208	181	185	190	: 201
F+KnS	123	144	134	121	141	125	: 131
FH+KnS	200	207	209	185	198	215	: 202
F+KSRF+	155	153	135	112	137	139	: 139
FH+KSRF+	225	270	230	237	216	219	: 233

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 5	FH+NaCl	) 1	F+KnS	) 8
F+KnS		FH+KnS		F+KSRF+	
F+NaCl	) 13	FH+NaCl	) 32	FH+KnS	) 31
F+KSRF+		FH+KSRF+		FH+KSRF+	

Patient IV : Serie 3

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS
3	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS
4	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+
5	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+
6	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	RI	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	140	95	85	119	119	113	: 112
FH+NaCl	207	187	145	193	189	200	: 187
F+ÜnS	125	130	110	114	138	133	: 125
FH+ÜnS	233	227	193	213	245	250	: 227
F+ÜSRF+	117	115	95	120	123	130	: 117
FH+ÜSRF+	230	271	181	193	250	238	: 227

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 13	FH+NaCl	) 40	F+ÜnS	) -8
F+ÜnS		FH+ÜnS		F+ÜSRF+	
F+NaCl	) 5	FH+NaCl	) 40	FH+ÜnS	) 0
F+ÜSRF+		FH+ÜSRF+		FH+ÜSRF+	

Patient V : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+nS
2	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	FH+nS	F+SRF+
3	F+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl	FH+nS
4	FH+nS	F+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+	F+NaCl
5	F+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+nS	FH+NaCl	FH+SRF+
6	FH+SRF+	F+NaCl	FH+nS	F+SRF+	F+nS	FH+NaCl

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	100	108	140	120	119	- &)	: 117
FH+NaCl	177	197	230	187	189	-	: 196
F+nS	133	149	165	137	137	-	: 144
FH+nS	255	237	250	315	285	-	: 268
F+SRF+	143	145	150	143	152	-	: 147
FH+SRF+	308	257	325	318	298	-	: 301

MW = Mittelwert , &) R VI ist während des Versuches eingegangen

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 27	FH+NaCl	) 72	F+nS	) 3
F+nS		FH+nS		F+SRF+	
F+NaCl	) 30	FH+NaCl	) 105	FH+nS	) 33
F+SRF+		FH+SRF+		FH+SRF+	

Patient V : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+KnS	F+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KSRF+	F+NaCl
2	F+NaCl	FH+KnS	F+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KSRF+
3	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	F+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl
4	FH+NaCl	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	F+KnS	FH+KSRF+
5	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS	F+KnS
6	F+KnS	FH+KSRF+	FH+NaCl	F+KSRF+	F+NaCl	FH+KnS

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	149	129	149	115	126	125	: 132
FH+NaCl	217	173	217	187	238	204	: 206
F+KnS	121	120	123	130	143	130	: 128
FH+KnS	238	213	237	232	219	205	: 224
F+KSRF+	123	114	116	124	160	164	: 134
FH+KSRF+	229	208	265	250	242	234	: 238

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl) -4	FH+NaCl) 18	F+KnS) 6
F+KnS)	FH+KnS)	F+KSRF+)
F+NaCl) 2	FH+NaCl) 32	FH+KnS) 14
F+KSRF+)	FH+KSRF+)	FH+KSRF+)

Patient V : Serie 3

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl
2	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS
3	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS
4	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+
5	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl	FH+ÜSRF+
6	FH+ÜSRF+	F+ÜSRF+	F+ÜnS	FH+ÜnS	FH+NaCl	F+NaCl

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	117	125	119	130	122	139	: 125
FH+NaCl	219	209	170	189	199	228	: 202
F+ÜnS	123	113	120	142	138	130	: 128
FH+ÜnS	219	239	204	224	252	205	: 224
F+ÜSRF+	115	112	138	153	145	128	: 132
FH+ÜSRF+	214	204	191	243	260	233	: 224

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 3	FH+NaCl	) 22	F+ÜnS	) 4
F+ÜnS	) 3	FH+ÜnS	) 22	F+ÜSRF+	) 4
F+NaCl	) 7	FH+NaCl	) 22	FH+ÜnS	) 0
F+ÜSRF+	) 7	FH+ÜSRF+	) 22	FH+ÜSRF+	) 0

Patient VI : Serie 1

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+nS	FH+SRF+	F+SRF+	F+NaCl	FH+NaCl	FH+nS
2	FH+nS	F+nS	FH+SRF+	F+SRF+	F+NaCl	FH+NaCl
3	FH+NaCl	FH+nS	F+nS	FH+SRF+	F+SRF+	F+NaCl
4	F+NaCl	FH+NaCl	FH+nS	F+nS	FH+SRF+	F+SRF+
5	F+SRF+	F+NaCl	FH+NaCl	FH+nS	F+nS	FH+SRF+
6	FH+SRF+	F+SRF+	F+NaCl	FH+NaCl	FH+nS	F+nS

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	105	117	120	120	118	130	: 118
FH+NaCl	182	190	195	194	197	197	: 193
F+nS	115	135	159	139	135	140	: 137
FH+nS	304	315	245	286	243	288	: 280
F+SRF+	130	143	155	149	141	153	: 145
FH+SRF+	265	294	238	270	225	296	: 265

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 19	FH+NaCl	) 87	F+nS	) 8
F+nS		FH+nS		F+SRF+	
F+NaCl	) 27	FH+NaCl	) 72	FH+nS	) -15
F+SRF+		FH+SRF+		FH+SRF+	

Patient VI : Serie 2

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	F+NaCl	FH+KSRF+	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	FH+KnS
2	FH+KnS	F+NaCl	FH+KSRF+	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl
3	FH+NaCl	FH+KnS	F+NaCl	FH+KSRF+	F+KSRF+	F+KnS
4	F+KnS	FH+NaCl	FH+KnS	F+NaCl	FH+KSRF+	F+KSRF+
5	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	FH+KnS	F+NaCl	FH+KSRF+
6	FH+KSRF+	F+KSRF+	F+KnS	FH+NaCl	FH+KnS	F+NaCl

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	123	130	129	127	113	117	: 123
FH+NaCl	190	210	178	175	205	187	: 191
F+KnS	135	139	125	107	100	119	: 121
FH+KnS	235	224	225	199	199	216	: 216
F+KSRF+	112	128	129	115	135	130	: 125
FH+KSRF+	231	230	218	188	182	187	: 206

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) -2	FH+NaCl	) 25	F+KnS	) 4
F+KnS		FH+KnS		F+KSRF+	
F+NaCl	) 2	FH+NaCl	) 15	FH+KnS	) -10
F+KSRF+		FH+KSRF+		FH+KSRF+	

Patient VI : Serie 3

LP	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI
1	FH+Üns	F+ÜSRF+	FH+ÜSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	F+Üns
2	F+Üns	FH+Üns	F+ÜSRF+	FH+ÜSRF+	FH+NaCl	F+NaCl
3	F+NaCl	F+Üns	FH+Üns	F+ÜSRF+	FH+ÜSRF+	FH+NaCl
4	FH+NaCl	F+NaCl	F+Üns	FH+Üns	F+ÜSRF+	FH+ÜSRF+
5	FH+ÜSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	F+Üns	FH+Üns	F+ÜSRF+
6	F+ÜSRF+	FH+ÜSRF+	FH+NaCl	F+NaCl	F+Üns	FH+Üns

LP = Lokalisationspunkt , R = Ratte

Werte in Zahlen:

	R I	R II	R III	R IV	R V	R VI	MW
F+NaCl	141	139	148	117	120	111	: 129
FH+NaCl	227	205	215	200	199	190	: 206
F+Üns	149	134	159	105	106	121	: 129
FH+Üns	255	227	272	225	226	250	: 243
F+ÜSRF+	113	140	104	123	145	120	: 124
FH+ÜSRF+	215	215	246	229	209	227	: 224

MW = Mittelwert

Differenzen der Mittelwerte:

F+NaCl	) 0	FH+NaCl	) 37	F+Üns	) -5
F+Üns		FH+Üns		F+ÜSRF+	
F+NaCl	) -5	FH+NaCl	) 18	FH+Üns	) -19
F+ÜSRF+		FH+ÜSRF+		FH+ÜSRF+	

Differenzen der Mittelwerte:

Serie 1:

	P I	P II	P III	P IV	P V	P VI
F+NaCl	39	34	24	14	27	19
F+nS						
F+NaCl	26	26	33	23	30	27
r+SRF+						
FH+NaCl	123	104	59	55	72	87
FH+nS						
FH+NaCl	99	127	76	59	105	72
FH+SRF+						
F+nS	-13	-8	9	9	3	8
F+SRF+						
FH+nS	-24	23	17	4	33	-15
FH+SRF+						

P = Patient

Serie 2:

	P I	P II	P III	P IV	P V	P VI
F+NaCl	5	18	-3	5	-4	-2
F+KnS						
F+NaCl	14	20	-9	13	2	2
F+KS RF+						
FH+NaCl	62	47	44	1	18	25
FH+KnS						
FH+NaCl	59	59	66	32	32	15
FH+KS RF+						
F+KnS	9	2	-6	8	6	4
F+KS RF+						
FH+KnS	-3	12	22	31	14	-10
FH+KS RF+						

P = Patient

Serie 3:

	P I	P II	P III	P IV	P V	P VI
F+NaCl	21	13	3	13	3	0
F+ÜnS						
F+NaCl	5	19	2	5	7	-5
F+ÜS RF+						
FH+NaCl	63	19	27	40	22	37
FH+ÜnS						
FH+NaCl	47	61	16	40	22	18
FH+ÜS RF+						
F+ÜnS	-16	6	-1	-8	4	-5
F+ÜS RF+						
FH+ÜnS	-16	42	-11	0	0	-19
FH+ÜS RF+						

P = Patient

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

A. Methodik der statistischen Auswertung

Innerhalb jeder Versuchsserie wurden zunächst die Ergebnisse für jeden der sechs untersuchten Patienten einzeln ausgewertet (Schritt 1), anschließend wurden die Ergebnisse der sechs Patienten zusammenfassend bewertet. (Schritt 2).

Das primäre Ziel der statistischen Auswertung bestand in der Prüfung der Frage, in wie weit sich aus den Versuchen Unterschiede zwischen den Kontroll-Quaddeln (F+NaCl bzw. FH+NaCl) und den beiden Serum-Quaddeln (F+nS, F+SRF+ bzw. FH+nS, FH+SRF+) ergeben und in wie weit die beiden Serum-Quaddeln selber von einander verschieden sind.

Sowohl für Schritt 1 als auch für Schritt 2 wurde die Auswertung mittels mehrfacher Varianz-Analysen durchgeführt, denen ein lineares statistisches Modell zugrunde lag. Die drei verschiedenen Quaddeln jedes Quaddel-Typs wurden dabei als die sechs Verfahren des Versuches aufgefaßt.

Zur statistischen Entscheidung der oben angegebenen Fragestellungen wurde in den Varianz-Analysen die Varianz-Komponente "Zwischen Verfahren" einer orthogonalen Zerlegung unterzogen. Die Varianz-Komponente "Zwischen Kontrolle und Seren" diente dabei der Prüfung des Unterschiedes zwischen der Kontroll-Quaddel und den beiden Serum-Quaddeln; die Varianz-Komponente "Zwischen Seren" prüft den Unterschied zwischen den beiden Serum-Quaddeln.

Als Schätzung der Versuchsvariabilität wurde in Schritt 1 die Wechselwirkung zwischen Verfahren und Versuchstieren (Rest - Varianz), in Schritt 2 die Wechselwirkung zwischen Patienten und Verfahren herangezogen. Ein Unterschied wurde nur dann als statistisch gesichert angesehen, wenn die zugehörige Varianz - Komponente statistisch gesichert größer war, als die Versuchsvariabilität.

B. Zusammenstellung der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Varianz-Analyse des ersten und des zweiten Schrittes sind für jede Versuchsanordnung im Tabellen-Anhang angegeben.

Zum 1. Schritt der Auswertung wurde außerdem für jeden Patienten das beobachtete arithmetische Mittel jedes der sechs Verfahren ($\bar{x}$) sowie die Abweichung des arithmetischen Mittels der Serum-Quaddeln von den zugehörigen Kontrollen einschließlich der 95 % - Konfidenzbereiche angegeben ($d\bar{x}$). In der Spalte Sicherung wurde schließlich angegeben, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Abweichungen behauptet werden kann, sie seien statistisch gesichert von Null verschieden d.h. es handle sich nicht um zufällige Abweichungen. Die erste der zwei Spalten bezieht sich dabei auf die Abweichung der Serum-Quaddeln von der Kontroll - Quaddel, die zweite Spalte bezieht sich auf den Unterschied zwischen den beiden Serum - Quaddeln.

Zum Schritt 2 der Auswertung wurden nochmals die im Schritt 1 gewonnenen Abweichungen zwischen den sechs Verfahren bei den einzelnen Patienten zusammengestellt. Das Ergebnis der Prüfungen, ob es sich um statistisch gesicherte Abweichungen handelt, wurde hier durch Unterstreichungen gekennzeichnet und zwar bedeutet

- : statistisch gesichert auf dem 5 % Niveau,
- ___ : statistisch gesichert auf dem 1 % Niveau,
- == : statistisch gesichert auf dem 0.1 % Niveau.

C. Diskussion der Ergebnisse der statistischen Auswertung

Versuchsserie 1

Bei der reinen Farbstoff - Quaddel ergaben sich bei vier Patienten statistisch gesicherte Erhöhungen der Diffusionsgeschwindigkeiten beider Serum - Quaddeln, bei einem Patienten traf dies nur für F+nS, bei einem anderen nur für F+SRF+ zu.

In keinem Falle zeigte sich jedoch ein statistisch faßbarer Unterschied in den Diffusionsgeschwindigkeiten von F+nS und F+SRF+. Die zusammenfassende Bewertung der sechs Patienten führt zu dem gleichen Ergebnis: Es liegt eine statistisch gesicherte Erhöhung der Ausbreitungsgeschwindigkeit von F+nS und F+SRF+ vor, zwischen F+nS und F+SRF+ läßt sich jedoch kein Unterschied feststellen.

Bei den Farbstoff-Hyaluronidase -Quaddeln zeigen FH+nS und FH+SRF+ bei allen Patienten eine gesicherte Erhöhung des Spreading gegenüber den Kontroll-Quaddeln. Zu dem gleichen Ergebnis führt die zusammenfassende Bewertung der 6 Patienten. Der Unterschied im Spreading zwischen FH+nS und FH+SRF+ ist bei den 6 Patienten nicht gleichförmig: Bei 3 Patienten ist das Spreading von FH+SRF+ statistisch gesichert größer als das von FH+nS, bei den restlichen 3 Patienten liegt entweder praktisch kein Unterschied vor oder das Spreading von FH+nS ist größer als dasjenige von FH+SRF+. Diese Variabilität zwischen den Ergebnissen der 6 Patienten führt dazu, daß bei der zusammenfassenden Bewertung der Ergebnisse kein Unterschied zwischen FH+nS und FH+SRF+ statistisch faßbar wird.

Versuchsserie 2

Für die reine Farbstoff-Quaddel liegt hier nur bei einem Patienten eine statistisch gesicherte Erhöhung im Spreading von F+KnS und F+KSRF+ vor. Dementsprechend führt auch die zusammenfassende Bewertung nicht zu statistisch faßbaren Veränderungen im Spreading von F+KnS und F+KSRF+. Zwischen F+KnS und F+KSRF+ sind bei keinem Patienten und auch nicht in der zusammenfassenden Bewertung statistisch relevante Unterschiede feststellbar.

Bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel sind bis auf einen Patienten die Diffusionsgeschwindigkeiten von FH+KnS und FH+KSRF+ gegenüber der Kontrolle erhöht. Die zusammenfassende Bewertung zeigt ebenfalls eine statistisch gesicherte Erhöhung des Spreading von FH+KnS und FH+KSRF+. Bei 4 Patienten ist das Spreading von FH+KSRF+ höher als das von FH+KnS, in 3 Fällen ist dieser Unterschied statistisch gesichert. Die zusammenfassende Bewertung ergibt ebenfalls ein statistisch gesichert höheres Spreading für FH+KSRF+ gegenüber FH+KnS.

Versuchserie 3

Bei der reinen Farbstoff-Quaddel ist für einen Patienten das Spreading von F+ÜnS, für einen anderen Patienten das Spreading von F+ÜSRF+ gesichert größer als das der Kontroll-Quaddel. in der zusammenfassenden Bewertung ergibt sich allerdings statistisch faßbarer Unterschied in Spreading der Kontrolle und demjenigen von F+ÜnS und F+ÜSRF+. In keinem Falle, auch nicht in der zusammenfassenden Bewertung, liegt ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen F+ÜnS und F+ÜSRF+ vor.

Bei der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zeigen 5 Patienten eine statistisch gesicherte Erhöhung im Spreading von FH+ÜnS und FH+ÜSRF+ gegenüber der Kontrolle. In der zusammenfassenden Bewertung ergibt sich ebenfalls eine statistisch gesicherte Erhöhung des Spreadings von FH+ÜnS und FH+ÜSRF+. Die Unterschiede im Spreading zwischen FH+ÜnS und FH+ÜSRF+ sind sehr uneinheitlich, bei einem Patienten ist FH+ÜSRF+ wesentlich größer als FH+ÜnS, während sonst FH+ÜnS größer oder zumindest gleich FH+ÜSRF+ ist. Aus dieser Uneinheitlichkeit ergibt sich auch, daß die zusammenfassende Bewertung zu keinem statistisch faßbarem Unterscheid zwischen FH+ÜnS und FH+ÜSRF+ führt.

Schlußbemerkung

Das hervorstechendste Merkmal der vorliegenden Untersuchung ist die Variabilität in den Ergebnissen zwischen den 6 Patienten. Allerdings hat man den Eindruck, als würde der gleiche Patient innerhalb der 3 Versuchsserien einigermaßen gleichartig reagieren: Bei Patient I z.B. ist FH+ nS praktisch immer größer als FH+SRF+, bei Patient II ist es gerade umgekehrt.

Die Einheitlichkeit im Verhalten der Patienten wurde in der Zusammenfassenden Bewertung durch Vergleich der Wechselwirkung "Patienten x Verfahren" mit der Wechselwirkung "Tiere x Verfahren innerhalb Patienten" getestet. Für alle Versuchsanordnungen ergab sich hierbei, daß die Patienten statistisch gesichert uneinheitlich reagieren (vorausgesetzt, daß diese Unterschiede nicht durch Experimentelle Fehler bedingt sind).

V e r s u c h s s e r i e 1

Zusammenfassung Patient 1 - 6

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p	
Zwischen Patienten	5	15.757	3.151	2.98	0*1%	
Zwischen Verfahren	5	797.691	159.538	100*00	0*1%	
Zwischen Quaddel-Typen	1	599.241	599.241	100*00	0*1%	
Zwischen Kontr.u.Seren(F)	1	16.925	16.925	16*01	0*1%	
Zwischen Seren(F)	1	27	27	-	-	
Zwischen Kontr.u.Seren(FH)	1	180.903	180.903	100*00	0*1%	
Zwischen Seren (+FH)	1	595	595	-	-	
Patienten x Verfahren	25	26.417	1.057	3*80	0*1%	
Innerhalb Patienten	180	66.861	372	1*34	-	
Zwischen Tieren	30	17.605	587	2*11	1*0%	
Zwischen Lokalisationen	30	15.855	529	1*90	1*0%	
Restvarianzen	120	33.401	278			
Gesamt-Varianz	215	906.726	4.217			
Patient	F+nS - F+NaCl	F+SRF+ -F+NaCl	F+SRF+ -F+nS	FH+nS -FH+NaCl	FH+SRF+ -FH+NaCl	FH+SRF+ -FH+nS
1	<u>39</u>	26	-13	<u>123</u>	<u>99</u>	-24
2	<u>34</u>	<u>26</u>	- 8	<u>104</u>	<u>126</u>	<u>22</u>
3	<u>24</u>	<u>33</u>	9	<u>59</u>	<u>76</u>	<u>17</u>
4	<u>14</u>	<u>23</u>	9	<u>55</u>	<u>59</u>	2
5	<u>26</u>	<u>29</u>	3	<u>75</u>	<u>105</u>	<u>30</u>
6	19	<u>27</u>	8	<u>87</u>	<u>72</u>	-15
Gesamt-						
Mittel	<u>26</u>	<u>27</u>	1	<u>84</u>	<u>90</u>	6

T a b e l l e 1/2

V e r s u c h s s e r i e 1

Patient 1:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	205	41	-	-
Zwischen Verfahren	5	120.390	24.078	34.79	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	7.737	1.547	2.24	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	64.601	64.601	93.35	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	4.203	4.203	6.07	5.0%
Zwischen Seren(+F)	1	574	574	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	49.284	49.284	71.22	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	1.728	1.728	2.50	-
Rest-Varianz	20	13.845	692		
Gesamtvarianz	35	142.177	4.062		

Versuchsvariabilität: $s = 26.3 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	106		
F+nS	145	39 ± 31.9	1.0% -
F+SRF+	132	26 ± 31.9	-
FH+NaCl	138		
FH+nS	261	123 ± 31.9	0.1% -
FH+SRF+	237	99 ± 31.9	0.1%

T a b e l l e 1/1

Versuchsserie 1

Patient 2:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	2.481	496	3.62	5.0%
Zwischen Verfahren	5	160.301	32.060	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.962	392	2.86	5.0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	102.400	102.400	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	3.540	3.540	25.84	0.1%
Zwischen Seren(+F)	1	217	217	1.58	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	52.670	52.670	100.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	1.474	1.474	10.76	1.0%
Rest-Varianz	20	2.740	137		
Gesamt-Varianz	35	167.484	4.785		

Versuchsvariabilität: $s = 11.7 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	112		
F+nS	146	34 ± 14.1	0.1%
F+SRF+	138	26 ± 14.1	0.1%
FH+NaCl	162		
FH+nS	266	104 ± 14.1	0.1%
FH+SRF+	288	126 ± 14.1	0.1%

T a b e l l e 1/2

V e r s u c h s s e r i e 1

Patient 3:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	7.145	1.429	8.37	0.1%
Zwischen Verfahren	5	126.282	25.256	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	852	170	-	-
Zwischen Quaddeltypen	1	103.255	103.255	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	3.230	3.230	18.92	0.1%
Zwischen Seren(+F)	1	252	252	1.48	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	18.678	18.678	100.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	867	867	5.08	5.0%
Rest-Varianz	20	3.414	171		
Gesamt-Varianz	35	137.693	3.934		

Versuchsvariabilität: $s = 13.1 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	111		
F+nS	135	24 ± 15.7	0.1%
F+SRF+	144	33 ± 15.7	0.1%
FH+NaCl	192		
FH+nS	251	59 ± 15.7	0.1%
FH+SRF+	268	76 ± 15.7	0.1%

Tabelle 1/3

V e r s u c h s s e r i e 1

Patient 4:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	1.312	262	8*41	-
Zwischen Verfahren	5	105.369	21.874	100*00	0*1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.520	304	2*79	5*0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	90.802	90.802	100*00	0*1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	1.344	1.344	12*33	1*0%
Zwischen Seren(+F)	1	280	280	2*57	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	12.882	12.882	100*00	0*1%
Zwischen Seren(+FH)	1	61	61	-	-
Rest-Varianz	20	2.181	109		
Gesamt-Varianz	35	110.383	3.182		

Versuchsvariabilität: $s = 10*4 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	116		
F+nS	130	14 ± 12*6	5*0%
F+SRF+	139	23 ± 12*6	0*1%
FH+NaCl	191		
FH+nS	246	55 ± 12*6	0*1%
FH+SRF+	250	59 ± 12*6	0*1%

T a b e l l e 1/4

V e r s u c h s s e r i e 1

Patient 5:

Varianz-komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	3.766	753	2.76	5.0%
Zwischen Verfahren	5	169.875	33975	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.694	339	1.24	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	131.527	131.527	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	3.043	3.043	11.15	1.0%
Zwischen Seren(+F)	1	24	24	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	32.520	32.520	100.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	2.760	2.760	10.11	1.0%
Rest-Varianz	20	5.457	273		
Gesamt-Varianz	35	180.792	5.165		

Versuchsvariabilität: $s = 16.5 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	119		
F+nS	145	26 ± 19.9	1.0
F+SRF+	148	29 ± 19.9	0.1%
FH+NaCl	198		
FH+nS	273	75 ± 19.9	0.1%
FH+SRF+	303	105 ± 19.9	0.1%

T a b e l l e 1/5

V e r s u c h s s e r i e 1

Patient 6:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	2.696	539	1.87	-
Zwischen Verfahren	5	141.889	28.379	98.47	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	2.090	418	1.45	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	113.344	113.344	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	2.085	2.085	7.24	5.0%
Zwischen Seren(+F)	1	192	192	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	25.547	25.547	88.64	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	721	721	2.50	-
Rest-Varianz	20	5.764	288		
Gesamt-Varianz	35	152.440	4.355		

Versuchsvariabilität: $s = 17.0 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	118		
F+nS	137	19 ± 20.4	-
F+SRF+	145	27 ± 20.4	1.0 -
FH+NaCl	193		
FH+nS	280	87 ± 20.4	0.1% -
FH+SRF+	265	72 ± 20.4	0.1%

T a b e l l e 1/6

Versuchsserie 2

Zusammenfassung Patient 1 - 6

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Patienten	5	11.795	2.359	3'65	5'0%
Zwischen Verfahren	5	428.293	85.659	100'00	0'1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	389.895	389.895	100'00	0'1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	583	583	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	246	246	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	35.446	35.446	54'78	0'1%
Zwischen Seren(+FH)	1	2.123	2.123	3'28	5'0%
Patienten x Verfahren	25	16.166	647	4.20	0'1%
Innerhalb Patienten	180	45.825	255	1'66	1'0%
Zwischen Tieren	30	19.436	648	4'21	0'1%
Zwischen Lokalisationen	30	7.873	262	1'70	5'0%
Rest-Varianzen	120	18.516	154		
Gesamt-Varianz	215	502.078	2.335		

Patient	F+KnS -F+NaCl	F+KSRF+ -F+NaCl	F+KSRF+ -F+KnS	FH+KnS -FH+NaCl	FH+KSRF+ -FH+NaCl	FH+KSRF+ -FH+KnS
1	5	14	9	<u>62</u>	<u>59</u>	-3
2	<u>18</u>	<u>20</u>	2	<u>47</u>	<u>59</u>	<u>12</u>
3	-3	-9	-6	<u>44</u>	<u>66</u>	<u>22</u>
4	5	13	8	1	<u>32</u>	<u>31</u>
5	-4	2	6	<u>18</u>	<u>32</u>	14
6	-2	2	4	<u>25</u>	<u>15</u>	-10
Gesamt-Mittel	3	7	4	<u>32</u>	<u>44</u>	<u>11</u>

Tabelle 2/Z

Versuchsserie 2

Patient 1:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	7.790	1.558	5.87	1.0%
Zwischen Verfahren	5	66.944	13.389	47.99	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	2.135	427	1.53	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	51.680	51.680	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	318	318	1.14	-
Zwischen Seren(+F)	1	234	234	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	14.681	14.681	52.62	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	30	30	-	-
Rest-Varianz	20	5.575	279		
Gesamt-Varianz	35	82.444	2.356		

Versuchsvariabilität: $s = 16.7 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	122		
F+KnS	127	5 ± 20.0	-
F+KS RF+	136	14 ± 20.0	-
FH+NaCl	164		
FH+KnS	226	62 ± 20.0	0.1%
FH+KS RF+	223	59 ± 20.0	0.1%

T a b e l l e 2/1

Versuchsserie 2

Patient 2:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	306	61	-	-
Zwischen Verfahren	5	77.192	15.438	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	403	81	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	64.093	64.093	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	1.482	1.482	15.44	0.1%
Zwischen Seren(+F)	1	19	19	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	11.165	11.165	100.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	432	432	4.50	5.0%
Rest-Varianz	20	1.911	96		
Gesamt-Varianz	35	79.812	2.280		

Versuchsvariabilität: $s = 9.8 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	120		
F+KnS	138	18 ± 11.8	0.1%
F+KSRF+	140	20 ± 11.8	0.1% -
FH+NaCl	182		
FH+KnS	229	47 ± 11.8	0.1%
FH+KSRF+	241	59 ± 11.8	0.1% 5.0

Tabelle 2/2

Versuchsserie 2

Patient 3:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	1.856	371	3.75	5.0%
Zwischen Verfahren	5	97.658	19.532	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.284	257	2.60	5.0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	83.714	83.714	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	152	152	1.54	-
Zwischen Seren(+F)	1	108	108	1.09	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	12.210	12.210	100.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	1.474	1.474	14.89	0.1%
Rest-Varianz	20	1.978	99		
Gesamt-Varianz	35	102.776	2.936		

Versuchsvariabilität: $s = 9.9 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}_2$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	142		
F+KnS	139	-3 ± 12.0	-
F+KSRF+	133	-9 ± 12.0	-
FH+NaCl	198		
FH+KnS	242	44 ± 12.0	0.1%
FH+KSRF+	264	66 ± 12.0	0.1% 0.1%

T a b e l l e 2/3

V e e r s u c h s s e r i e 2

Patient 4:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	3.669	734	5°58	1°0%
Zwischen Verfahren	5	62.400	12.480	94°91	0°1%
Zwischen Lokalisationen	5	373	75	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	58.001	58.001	100°00	0°1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	355	355	2°70	-
Zwischen Seren(+F)	1	154	154	1°17	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	1.100	1.100	8°36	1°0%
Zwischen Seren(+FH)	1	2.791	2.791	21°22	0°1%
Rest-Varianz	20	2.630	132		
Gesamt-Varianz	35	69.073	1.974		

Versuchsvariabilität: $s = 11.5 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung	
F+NaCl	126			
F+KnS	131	5 ± 13.8	-	-
F+KSRF+	139	13 ± 13.8	-	-
FH+NaCl	201			
FH+KnS	202	1 ± 13.8	-	
FH+KSRF+	233	32 ± 13.8	0°1%	0°1%

T a b e l l e 2/4

Versuchsserie 2

Patient 5:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	3.034	607	3.53	5.0%
Zwischen Verfahren	5	78.544	15.709	91.33	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	2.929	586	3.41	5.0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	75.350	75.350	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.Seren(+F)	1	9	9	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	96	96	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	2.500	2.500	14.53	1.0%
Zwischen Seren(FH)	1	588	588	3.42	-
Restvarianz	20	3.430	172		
Gesamt-Varianz	35	87.937	2.512		

Versuchsvariabilität: $s = 13.1 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	132		
F+KnS	128	-4 ± 15.8	-
F+KSRF+	134	2 ± 15.8	-
FH+NaCl	206		
FH+KnS	224	18 ± 15.8	1.0%
FH+KSRF+	238	32 ± 15.8	0.1%

T a b e l l e 2/5

Versuchsserie 2

Patient 6:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	2.780	556	3.71	5.0%
Zwischen Verfahren	5	61.721	12.344	82.29	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	749	150	1.00	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	59.699	59.699	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	0	0	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	48	48	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	1.654	1.654	11.03	1.0%
Zwischen Seren(+FH)	1	320	320	2.13	-
Rest-Varianz	20	2.992	150		
Gesamt-Varianz	35	68.242	1.950		

Versuchsvariabilität: $s = 12.2 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	123		
F+KnS	121	-2 ± 14.7	-
F+KSRF+	125	2 ± 14.7	-
FH+NaCl	191		
FH+KnS	216	25 ± 14.7	0.1%
FH+KSRF+	206	15 ± 14.7	5.0%

T a b e l l e 2/6

Versuchsserie 3

Zusammenfassung Patient 1 - 6

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Patienten	5	2.846	569	-	-
Zwischen Verfahren	5	435.366	87.073	100.00	0.1%
Zwischen Quaddel-Typen	1	405.773	405.773	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	1.525	1.525	2.50	-
Zwischen Seren(+F)	1	44	44	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	28.017	28.017	46.00	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	7	7	-	-
Patienten x Verfahren	25	15.221	609	3.14	0.1%
Innerhalb Patienten	180	56.174	312	1.61	1.0%
Zwischen Tieren	30	22.550	752	3.88	0.1%
Zwischen Lokalisationen	30	10.296	343	1.77	5.0%
Rest-Varianzen	120	23.328	194		
Gesamt-Varianz	215	509.607	2.370		

Patient	F+ÜnS -F+NaCl	F+ÜSRF+ -F+NaCl	F+ÜSRF+ -F+ÜnS	FH+ÜnS -FH+NaCl	FH+ÜSRF+ -FH+NaCl	FH+ÜSRF+ -FH+ÜnS
1	<u>21</u>	5	-16	<u>63</u>	<u>47</u>	-16
2	13	<u>19</u>	6	<u>19</u>	<u>61</u>	42
3	3	2	-1	<u>28</u>	16	-12
4	13	5	-8	<u>40</u>	<u>40</u>	0
5	3	7	4	<u>22</u>	<u>22</u>	0
6	0	6	6	<u>37</u>	<u>18</u>	-19
Gesamt-Mittel	9	7	-2	<u>35</u>	<u>34</u>	-1

Tabelle 3/Z

V e r s u c h s s e r i e 3

Patient 1:

Varienz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	3.542	708	3*19	5*0%
Zwischen Verfahren	5	64.357	12871	57*98	0*1%
Zwischen Lokalisationen	5	4.709	942	4*24	1*0%
Zwischen Quaddel-Typen	1	50.325	50.325	100*00	0*1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	650	650	2*93	-
Zwischen Seren(+F)	1	784	784	3*53	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	11.845	11.845	53*36	0*1%
Zwischen Seren(+FH)	1	752	752	3*39	-
Rest-Varianz	20	4.440	222		
Gesamt-Varianz	35	77.048	2.201		

Versuchsvariabilität: $s = 14.9 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\delta\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	126		
F+ÜnS	147	21 ± 17.9	5*0%
F+ÜSRF+	131	5 ± 17.9	-
FH+NaCl	173		
FH+ÜnS	236	63 ± 17.9	0*1%
FH+ÜSRF+	220	47 ± 17.9	0*1%

T a b e l l e 3/1

V e r s u c h s s e r i e 3

Patient 2:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	558	112	-	-
Zwischen Verfahren	5	73.021	14.604	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	984	197	1.36	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	60.352	60.352	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	1.111	1.111	7.66	5.0%
Zwischen Seren(+F)	1	108	108	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	6.241	6.241	43.04	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	5.208	5.208	35.92	0.1%
Rest-Varianz	20	2.902	145		
Gesamt-Varianz	35	77.465	2.213		

Versuchsvariabilität: $s = 12.1 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	122		
F+Üns	135	13 ± 14.5	-
F+ÜSRF+	141	19 ± 14.5	1.0% -
FH+NaCl	188		
FH+Üns	207	19 ± 14.5	1.0%
FH+ÜSRF+	249	61 ± 14.5	0.1%

T a b e l l e 3/2

Versuchsserie 3

Patient 3:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	1.637	327	1.61	-
Zwischen Verfahren	5	69.118	13.824	68.10	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	973	195	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	66.736	66.736	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	27	27	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	1	1	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	1.980	1.980	9.75	1.0%
Zwischen Seren(+FH)	1	374	374	1.84	-
Rest-Varianz	20	4.061	203		
Gesamt-Varianz	35	75.789	2.165		

Versuchsvariabilität: $s = 14.2 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	125		
F+ÜnS	128	3 ± 17.2	-
F+ÜSRF+	127	2 ± 17.2	-
FH+NaCl	198		
FH+ÜnS	226	28 ± 17.2	0.1%
FH+ÜSRF+	214	16 ± 17.2	-

T a b e l l e 3/3

V e r s u c h s s e r i e 3

Patient 4:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	8.352	1.670	7.78	0.1%
Zwischen Verfahren	5	89.546	17.909	83.40	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.040	208	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	82.560	82.560	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	324	324	1.51	-
Zwischen Seren(+F)	1	208	208	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	6.453	6.453	30.05	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	0	0	-	-
Rest-Varianz	20	4.295	215		
Gesamt-Varianz	35	103.233	2.950		

Versuchsvariabilität: $s = 14.7 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung
F+NaCl	112		
F+ÜnS	125	13 ± 17.6	-
F+ÜSRF+	117	5 ± 17.6	-
FH+NaCl	187		
FH+ÜnS	227	40 ± 17.6	0.1%
FH+ÜSRF+	227	40 ± 17.6	0.1%

T a b e l l e 3/4

V e r s u c h s s e r i e 3

Patient 5:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	3.330	666	2.63	-
Zwischen Verfahren	5	72.498	14.500	57.31	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.244	249	-	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	70.490	70.490	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	78	78	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	52	52	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	1.878	1.878	7.42	5.0%
Zwischen Seren(+FH)	1	0	0	-	-
Rest-Varianz	20	5.057	253		
Gesamt-varianz	35	82.129	2.347		

Versuchsvariabilität: $s = 15.9 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung	
F+NaCl	125			
F+ÜnS	128	3 ± 19.1	-	
F+ÜSRF+	132	7 ± 19.1	-	-
FH+NaCl	202			
FH+ÜnS	224	22 ± 19.1	5.0%	-
FH+ÜSRF+	224	22 ± 19.1	5.0%	

Tabelle 3/5

V e r s u c h s s e r i e 3

Patient 6:

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	p
Zwischen Tieren	5	5.131	1.026	7.98	0.1%
Zwischen Verfahren	5	82.047	16.409	100.00	0.1%
Zwischen Lokalisationen	5	1.346	269	2.09	-
Zwischen Quaddel-Typen	1	77.934	77.934	100.00	0.1%
Zwischen Kontr.u.Seren(+F)	1	23	23	-	-
Zwischen Seren(+F)	1	91	91	-	-
Zwischen Kontr.u.Seren(+FH)	1	2.916	2.916	22.67	0.1%
Zwischen Seren(+FH)	1	1.083	1.083	8.42	1.0%
Rest-Varianz	20	2.573	129		
Gesamt-Varianz	35	91.097	2.603		

Versuchsvariabilität: $s = 11.3 \text{ mm}^2$

Verfahren	$\bar{x}$ mm ²	$\bar{x}$ mm ²	Sicherung	
F+NaCl	129			
F+ÜnS	129	0 ± 13.6	-	
F+ÜSRF+	135	6 ± 13.6	-	-
FH+NaCl	206			
FH+ÜnS	243	37 ± 13.6	0.1%	
FH+ÜSRF+	224	18 ± 13.6	0.1%	1.0%

T a b e l l e 3/6

D i s k u s s i o n

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, zu untersuchen, ob ein permeabilitätssteigernder Faktor, welchen K r o t h (35) im Serum von Patienten mit chronischer Polyarthrititis nachweisen konnte, auch im Kältepräzipitat zu finden ist. Wir verwandten wie K r o t h die Methodik des sogenannten Spreading-Testes, indem Serum oder dessen Kältepräzipitat oder der Überstand des letzteren einer Evans-blue-Farbstofflösung bzw. einem Farbstoff-Hyaluronidasegemisch zugegeben und männlichen weißen Ratten intrakutan appliziert wurde. Die Auswertung erfolgte durch Markierung der Farbstoffausbreitung nach 10 Minuten, sowie Übertragung auf Zelluloidstreifen und planimetrische Flächenbestimmung. Um die Ergebnisse möglichst objektivieren zu können, wurden die Versuche nicht am Patienten selbst, sondern an Ratten durchgeführt.

In der von uns gewählten Versuchsanordnung wurden für die beiden entsprechenden Quaddeltypen (jeweils Farbstoff, bzw. Farbstoff-Hyaluronidase) das Rheumatikerserum bzw. das Kältepräzipitat bzw. dessen Überstand einem gepoolten Normalserum bzw. physiologischer Kochsalzlösung gegenübergestellt. Damit ergab sich die Möglichkeit, die Beeinflussung des Spreadings durch Normalserum mit der durch physiologische Kochsalzlösung zu vergleichen, oder eine Beziehung zwischen der Wirkung von Rheumatikerserum und physiologischer Kochsalzlösung und Normalserum herzustellen. Weiterhin konnte durch Kombination der zu prüfenden Seren oder der Kochsalzlösung mit Farbstoff einerseits, sowie Farbstoff-Hyaluronidase andererseits eine mögliche Beeinflussung des Spreadings durch experimentell zugegebene Hyaluronidase gegenüber einer Permeabilitätssteigerung durch das Serum selbst untersucht werden.

Bei Gegenüberstellung der aus den sechs Einzelwerten von

den Tierlokalisationen gebildeten Mittelwerte der reinen Farbstoffquaddel mit physiologischer Kochsalzlösung einerseits und der Ausbreitung von Farbstoff mit Normalserum andererseits läßt sich in jedem Falle ein Wertzuwachs unterschiedlichen Ausmaßes für Normalserum erkennen, wenn 15 mm^2 als Mindestdifferenzquote festgelegt wird. Bei Zugabe von Hyaluronidase wird eine zum Anstieg des Vergleichswertes - Farbstoff mit physiologischer Kochsalzlösung - relativ erheblich größere Ausbreitung der Farbstoffquaddeln mit Normalserum deutlich. Diese Beobachtung erlaubt den Schluß, daß im Normalserum sowohl ein permeabilitätssteigernder Faktor, als auch ein die Hyaluronidase aktivierender Faktor vorhanden sein muß.

Die Differenzen zwischen den Mittelwerten des Spreadings von Kältepräzipitat des Normalserums gekoppelt mit Farbstoff und den Mittelwerten der Farbstoffausbreitung mit physiologischer Kochsalzlösung, ohne Hyaluronidase, erscheinen bis auf einen Fall nicht signifikant, jedoch ist auch hier ein offensichtlicher Anstieg zugunsten des Kältepräzipitates in allen Fällen, einen ausgenommen, bei Zugabe von Hyaluronidase zu verzeichnen. Dieser Beobachtung zufolge geht wohl ins Kältepräzipitat nur ein die Hyaluronidaseaktivität steigernder Faktor über, nicht aber der permeabilitätssteigernde Koeffizient selbst, wie er im Vollserum gefunden wurde. Letzterer müßte nun eigentlich im ebenfalls untersuchten Überstand des Kältepräzipitates des Normalserums, verglichen wiederum mit der Farbstoffausbreitung bei physiologischer Kochsalzlösung, erscheinen. Hier jedoch erfüllt bei Vergleich der Mittelwerte nur ein Wert diese Erwartung. Ob dieses Verhalten der Versuchsergebnisse aufgrund der von uns angewandten Methodik zu erklären ist, ob beispielsweise durch die langzeitige Unterkühlung oder den Zentrifugierungsprozeß der besagte Faktor verloren gegangen ist, muß dahingestellt bleiben. Ein signifikanter Anstieg des Spreadings ist ~~bei~~ Zu-

gabe von Hyaluronidase zum Überstand des Normalserums ersichtlich, verglichen wiederum mit den entsprechenden Integralen von physiologischer Kochsalzlösung mit Farbstoff und Hyaluronidase. Dies würde nun bedeuten, daß der ange-nommene, die Aktivität der Hyaluronidase steigernde Faktor in beinahe gleicher Intensität im Kältepräzipitat des Normalserums wie im Überstand des letzteren, verglichen mit der reinen Kochsalz-Farbstoffausbreitung mit Hyaluronidase wirksam ist, wogegen der permeabilitätssteigernde Faktor ohne Hyaluronidasezugabe, wie er im Vollserum beobachtet wurde, in den genannten Fraktionen nicht mehr zu sichern ist.

Für die Erörterung des Einflusses von Rheumatikerserum und dessen Präzipitat auf die Farbstoff-, bzw. Farbstoff-Hyaluronidaseausbreitung brauchen die gegenüber physiologischer Kochsalzlösung gefundenen Differenzen nicht aufgegriffen zu werden, weil lediglich die Abweichungen gegenüber Normalserum von Interesse sind, diese aber ohnehin bereits in Relation zu physiologischer Kochsalzlösung gebracht wurden. Von den Seren der sechs serologisch positiven Polyarthritiskranken war nur in drei Fällen eine Steigerung des Spreadings nach Hyaluronidasezugabe zum Farbstoff gegenüber dem gepoolten Mischserum Gesunder, mit Hyaluronidase und Farbstoff, registrierbar. In einem Falle war eine Förderung der Farbstoffausbreitung durch Rheumatikerserum mit Hyaluronidase, verglichen mit dem entsprechenden Mittelwert der Farbstoff-Hyaluronidaseausbreitung bei Normalserum nicht sicher, in einem anderen klar negativ, in einem weiteren wurde das Spreading des betreffenden Serums nach Kombination mit Hyaluronidase gegenüber Normalserum sogar gehemmt. Für diesen außergewöhnlichen Wert ist vielleicht das Einzelergebnis eines Tieres verantwortlich zu machen und als technischer Fehler zu beurteilen, obwohl indemselben Falle bei Vergleich mit dem entsprechenden Wert des Normalserums im Überstand ebenfalls eine Hemmung durch

Hyaluronidase erkennbar wird.

Von Rheumatikerserum gewonnenes Kältepräzipitat zeigt mit Hyaluronidase im Vergleich zu dem Präzipitat des Mischserums nur in zwei Fällen eine sichere Beeinflussung des Spreadings im Sinne einer Steigerung, während in zwei weiteren Fällen unsichere, in den restlichen beiden sogar negative Ergebnisse vorliegen. Nur einer dieser positiven Werte zeigt gleichsinniges Verhalten in dem entsprechenden Wert des Vollserums. Bei dem anderen Fall von sicherer Steigerung der Permeabilität bei Zugabe von Hyaluronidase ist die entsprechende Ausbreitung im Vollserum nur unsicher.

Die Untersuchungen des nach Kältepräzipitierung verbliebenen Überstandes der Seren, kombiniert mit Farbstoff und Hyaluronidase, führten zu wenig brauchbaren Ergebnissen. Ein Fall zeigte eine deutliche Steigerung des Spreadings mit Hyaluronidase gegenüber dem Mittelwert der Farbstoffausbreitungen des nach Kältepräzipitierung verwerteten Überstandes des Normalserums mit Hyaluronidase, während drei Hemmung erkennen ließen und zwei neutrales Verhalten zeigten. Bei Vergleich mit der Farbstoffausbreitung durch Vollserum und Kältepräzipitat mit Hyaluronidase, geht auch nur dieser eine Fall mit einer Permeabilitätssteigerung durch Vollserum einher, und in zwei Fällen der Hemmung wird diese auch in den anderen entsprechenden Versuchsserien nach Zugabe von Hyaluronidase offenbar.

Bei Gegenüberstellung des Einflusses von Rheumatikerserum und seines Kältepräzipitates, sowie seines Überstandes auf die Ausbreitung im Gewebe und den entsprechenden Verhaltensgrößen von Normalserum konnten ohne experimentell zugegebene Hyaluronidase weder bei Untersuchung des Vollserums noch bei dessen Kältepräzipitat noch bei dessen Überstand abweichende Werte gefunden werden. Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß im Rheumatikerserum kein Faktor vorhanden ist, welcher über den Effekt von Normalserum hinaus die Permeabilität zu steigern vermöchte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Rheumatikerserum gegenüber Normalserum zwar keinen direkt gewebswirksamen permeabilitätssteigernden Faktor enthält, daß aber ein Teil der von uns untersuchten Fälle von serologisch positiver chronischer Polyarthrititis im Serum einen Faktor aufweist, welcher die Hyaluronidaseaktivität hinsichtlich eines größeren Spreadings zu steigern vermag. In geringerem Maße geht dieser Faktor auch in das Kältepräzipitat über, während der Überstand diesen Faktor nicht mehr sicher zeigt. Ungeklärt muß die Frage bleiben, warum nicht in allen Fällen von chronischer Polyarthrititis dieser Faktor wirksam ist. Möglicherweise spielen Therapieeinflüsse hierbei eine entscheidende Rolle, jedoch muß dieser Gesichtspunkt offen bleiben.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Im Tierexperiment wurden Seren chronischer Polyarthritiker bezüglich ihrer bereits mehrfach diskutierten Beeinflussung der Fermeabilität untersucht. Darüber hinaus suchten wir zu ermitteln, ob ein spreadingsteigernder Faktor im Kältepräzipitat oder dessen Überstand vorzufinden ist. Die Auswertung erfolgte durch Gegenüberstellung eines gepoolten Normalserums bzw. physiologischer Kochsalzlösung. In einem parallel laufenden Verfahren wurden die genannten Substanzen mit Hyaluronidase versetzt und die gefundenen Werte ebenfalls miteinander verglichen.

Mit Wahrscheinlichkeit kann aufgrund unserer Untersuchungen in manchen Rheumatikerseren ein Faktor angenommen werden, der die Hyaluronidase in ihrem Durchdringungsvermögen von Geweben mehr aktiviert als Serum Gesunder. Dieser Faktor findet sich auch zu einem geringen Teil im Kältepräzipitat, konnte aber für den Überstand nicht gesichert werden. Ein direkt auf das Spreading, ohne Hyaluronidasebeigabe, anders als Normalserum sicher wirkendes Agens, war weder im Vollserum, noch im Kältepräzipitat, noch im Überstand des letzteren nachzuweisen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Landis, U., Armentano, L.: Dtsch.med.Wschr. 62, 1325 (1936)
- 2) Armentano, L.u.Mitarb.: Dtsch.med.Wschr. 62, 1325 (1936)
- 3) Eppinger, H.: Klin.und Path.d.Perm.Stö.Wien.
Übersichtsreferat Rheuma, D. ang.Arzt 6, 112 (1953)
- 4) Leonhartsberger, F.: Wien Zschr.inn.Med. 5, 202 (1954)
- 5) Meyer, K.u.Palmer, E.: Ärztl.Wschr. 6, 1155 (1951)
- 6) Jahnke, K.H.: Ärztl.Wschr. 6, 1153 (1951)
- 7) Guerra, F.u.Bensley, J.: Science (NY.) 103, 686 (1946)
- 8) Klinge, R.: zit.b.Klemperer, A.: Amer.J.Med. 10, 405 (1951)
- 9) Schmidt, H.u.Mitarb.: Dtsch.med.Wschr. 75, 790 (1950)
- 10) Asboe-Hansen, G.: Acta dermat. venereol. 30, 338 (1950)
- 11) Simon, Kl.: Materia medica Nordmark VI/11, VII/1 Dez. 1954/
Jan. 1955
- 12) Perlick, E.: Plasma 2 (1953)
- 13) Dorfman, A.: Ann.N.Y. Acad.Sci. 52, 1098 (1950)
- 14) Good, A., Glick, D.: I.Infect.Dis.Chicago 86, 38 (1950)
- 15) Stepantschitz, G.: Ost.A.-Kongr.d.van Sweeten-G. Sept.1953
- 16) Terbrüggen, A.: Dtsch.Med.J. 5, 312 (1954)
- 17) Feldberg, W.: Int.Arch.Allergy Applied Immunol. 8, 15 (1956)
- 18) Nilson, W.: Biochem.Zschr. 291, 254 (1937)
- 19) Seifter, J.u.Mitarb.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 72, 277 (1949)
- 20) Meyer, K.: Physiol.Rev. 27, 335 (1947)
- 21) Rössing, P.: Ärztl.Wschr. 2, 544 (1954)
- 22) Hartmann, F., Evers, A., Grüne, H.: Z.f.Rheumaforschg.
11, 23 (1952)
- 23) Hartmann, F.u. Matijevic, G.: Z.f.Rheumaforschg. 11, 23 (1952)
- 24) Grais, M.L. und Glick, D.: I.Infect.Dis. 85, 104 (1949)
- 25) Caprio, I.M.Di., Rantz, L.A. and Randall, E.: Arch.int.med.
89, 374 (1952)
- 26) Meyer, K.u. Ragan, C.: J.Clin.Invest. 28, 56 (1949)
- 27) Büchner, M., Schöne, W.: Hoppe-Seylers Z. 303, 102 (1956)
- 28) Rey, W., van, Finckh, R.: Klin.Wschr. 35, 540 (1957)
- 29) Gibian, H.: Mucopolysaccharide u.Mukopolysaccharidasen
IV. Band (1959) 225, Franz Deuticke, Wien
- 30) Heinlein, H., Ratscheck, R.: Ärztl. Wschr. 385 (1952)

- 31) Mathies, H.: Fortschr. d. Med. 74, 35 (1956)
- 32) Singer, J.M. und Plotz, C.M.: Amer.J.Med. 21, 888 (1956)
- 33) Müller-Eberhard, H.J.: Dtsch. med. Wschr. 84, 719 (1959)
- 34) Schoen, R.: Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 65, 54 (1959)
- 35) Kroth, E.: Diss:München 1961
- 36) Svartz, N. und Schlossmann, K.: zit.Harter, F.: Zschr.
Rheumaforschg. 18, 150 (1959)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. H. Mathies für die Beaufsichtigung der Versuche und seine hilfsbereite Unterstützung.

Lebenslauf

Als Sohn des Oberstudienrates Dr. Franz Obermayer und seiner Ehefrau Lucie, geb. Weiß wurde ich am 31. Oktober 1937 in Nürnberg geboren. In Wien und in Tengling am Waginger-See besuchte ich fünf Jahre lang die Volksschule und ab Herbst 1948 das humanistische Gymnasium in Traunstein. Nach dem Abitur im Sommer 1957 begann ich an der Maximiliansuniversität in München mein Medizinstudium. Nach drei Semestern, im Frühjahr 1959, legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren drei Semestern, im Sommer 1960 das Physikum an der Universität zu München ab. Im Herbst 1961 begann in der Universitätspoliklinik meine Tätigkeit an der vorliegenden Arbeit, welche ich nach meinem Staatsexamen im Herbst 1963 abschließen möchte.

